



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0069

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor : Prof. Dr. N. Zöllner

LANGZEIT - UNTERSUCHUNGEN ZUR BILIÄREN EXKRETION
VON CHOLESTERIN UND GALLENSÄUREN BEIM MINIATUR -
SCHWEIN MITTELS EINER PARTIELLEN GALLENFISTEL

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Schmidt

aus

Jllereichen

1977

Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. W. Kaiser

Mitberichterstatter : Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 1. Dezember 1977



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	4
II. Methodik	
1. Tiere	6
2. Analysen	8
3. Materialien	9
III. Ergebnisse und Diskussion	
1. Untersuchungsmodell	10
2. Ergebnisse aus der Anwendung d. Tiermodells	14
2.1. Totale Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Diversion der Galle	14
2.2. Sterolausscheidung unter steady - state Bedingungen	17
2.3. Poolgröße und hepatische Syntheserate der Gesamtgallensäuren	18
2.3.1. Gesamtgallensäuren - Pool	18
2.3.2. Gallevolumen und hepat. Gallensäure- sekretion bei 5 % - Gallendiversion	19
2.3.3. Berechnung der Zirkulation des Gesamt- gallensäure - Pools in 24 Stunden	19
2.3.4. Hepat. Syntheserate der Gallensäuren	20
2.4. <u>In vivo</u> - Cholesterinsynthese bei totaler Unterbrechung des enterohepat. Kreislaufs	21
IV. Zusammenfassung	23
V. Abbildungen	25
VI. Literatur	32
VII. Lebenslauf	

I. Einleitung

In den letzten Jahren erwies sich zunehmend, daß das Miniaturschwein für die kardiovaskuläre Physiologie und Pathophysiologie ein attraktives Modell darstellt. Dies gilt ganz besonders für die Ähnlichkeit in der Zusammensetzung seiner und der menschlichen Lipoproteine als auch für das bei ihm gehäufte Auftreten von spontanen arteriosklerotischen Läsionen, die sowohl in Hinsicht auf die Genese als auch auf die Verteilung denjenigen des Menschen gleichen.

Darüberhinaus sind außer der Lokalisation auch die Zusammensetzung der Lipidablagerungen und die klinischen Konsequenzen der Atherosklerose des Schweins mit jenen der menschlichen Atherosklerose sehr ähnlich. Aus diesem Grunde wird in der Arbeitsgruppe von W. KAISER an der Medizinischen Poliklinik der Universität München seit einiger Zeit das Miniaturschwein bevorzugt zur Untersuchung der Regulation der in vivo - Cholesterinsynthese herangezogen. Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit einer anderen Arbeitsgruppe durchgeführt, die ebenfalls die Regulation der in vivo - Cholesterinsynthese beim Miniaturschwein untersucht. Dabei wird aus dem im Plasma zu bestimmenden 7 - De-

hydrocholesterinspiegel nach ständiger, kontrollierter Suppression der 7 - Dehydrocholesterin - Reduktase mittels AY 9944 auf die Höhe der in vivo - Cholesterinsynthese geschlossen.

In diesem experimentellen Modell, das von KAISER et al. (15) entwickelt und beschrieben wurde, war es bis jetzt nicht möglich, evtl. Änderungen im biliären Sterol - Output in die Berechnungen einzubeziehen.

Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen war es, Änderungen im enterohepatischen Kreislauf (Gallefluß, Gallensäuresekretion, Sterolsekretion) unter physiologischen Bedingungen und anschließend unter pharmakologischen Einflüssen zuverlässig und über längere Dauer beim Miniaturschwein zu bestimmen.

In der vorliegenden Arbeit soll die hierzu verwendete Methodik beschrieben und einige der damit erzielten Ergebnisse kurz dargestellt werden.

II. Methodik

1. Tiere: Alle Experimente wurden an insgesamt zwölf weiblichen Hanford Miniaturschweinen durchgeführt. Das Körpergewicht der Tiere betrug zwischen 40 und 60 Kilogramm. Sie wurden mit 800 - 1200g/ die DL 6-Schweinemastfutter II gefüttert. Wasser bekamen sie ad libitum.

Sämtliche Operationen wurden in Intubationsnarkose durchgeführt. Die Anästhesie erfolgte mit Metomidat (Hypnodil^R, Fa. Janssen GmbH, Düsseldorf; 10 - 15mg/ kg Körpergewicht i.p.) und Azaperon (Stresnil^R, ebenfalls Fa. Janssen; 2 - 4mg/ kg Körpergewicht i.m.).

Um jederzeit Blut abnehmen zu können oder auch zur Durchführung von i.v.- Infusionen wurde ein Venenkatheter von der vena jugularis externa in den rechten Vorhof des Herzens gelegt. Unter sterilen Bedingungen wurde sodann die Peritonealhöhle mit einem Mittelbauchschnitt eröffnet und die Gallenblase nach vorsichtiger Freipräparation ektomiert. Danach legten wir in den Ductus choledochus einen Polyäthylenkatheter ein (innerer Durchmesser 3 mm) und banden den distalen Teil des Choledochusganges ab. Ein zweiter Katheter wurde in das proximale Drittel des Duodenums gelegt und beide Katheter anschließend seitlich nach außen geführt.

Schichtweiser Verschluß des Abdomens und Befestigung der Katheter durch Nähte an der Bauchhaut.

Auf diese Weise wurden zwölf Schweine operiert. Ein Tier starb sechs Stunden nach der Operation, die anderen überlebten zwischen vier Wochen und vier Monaten, zwei Tiere wurden sechs Monate alt.

Der proximale und der distale Katheter wurden meist im Abstand von 1 - 2 Tagen vorsichtig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült. Durch mindestens wöchentliche Bestimmung der SGOT, SGPT, alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase und des Bilirubins wurde eine Cholestase ausgeschlossen. Zeigten sich Zeichen einer Cholestase (meist schon sichtbar am Gallevolumen und der Färbung der Galle), wurde der laufende Versuch abgebrochen.

Wir führten sämtliche Experimente über die ganze Zeit am wachen, frei im Stall sich bewegenden Tier durch. Dabei wurden die mit Naht und Verband am Tier fixierten Schläuche über eine elastische Aufhängung an der Decke so zu den Apparaturen geführt, daß sie das Tier weder behinderten noch von ihm beschädigt werden konnten.

2. Analysen: Die in bestimmten Sammelperioden (bei den meisten Untersuchungen stündlich) anfallende Galle wurde möglichst schnell, spätestens nach acht Stunden bei - 20 Grad Celsius eingefroren. Die Volumina der einzelnen Sammelperioden wurden gemessen und gemischte Aliquote jeder Probe auf Gesamtgallensäuren und Cholesteringehalte (bzw. 7 - Dehydrocholesteringehalte) untersucht.

Gallensäurebestimmung: Die Bestimmung der Gesamtgallensäuren in der Galle wurde enzymatisch mit Hilfe der 3 - α - Hydroxysteroiddehydrogenase (Worthing Biochemical Corporation Freehold, N.J. USA) nach der Methode von Iwata et al. (13) durchgeführt.

Bestimmung von Cholesterin im Serum und in der Galle: Cholesterin wurde enzymatisch mit Cholesterin - Oxydase nach der Methode von Fröschlau et al. (2) bestimmt.

Bestimmung von 7 - Dehydrocholesterin in Serum und Galle: Extraktion von 7 - Dehydrocholesterin mit Petroläther nach Verseifung (eine Stunde bei 90 Grad Celsius mit äthanolischer KOH kochen). Sodann photometrische Bestimmung nach der Methode von Kim und Goldberg (14) als "fast acting sterole". Diese Bestimmungen ergeben

identische Werte mit der gaschromatographischen Messung.

3. Materialien: AY 9944, ein spezifischer Inhibitor der 7 - Dehydrocholesterin - Reduktase, wurde uns freundlicherweise von der Fa. Ayerst Research Lab., Montreal, Canada zur Verfügung gestellt. Zur dauernden, inkompletten Blockierung der 7 - Dehydrocholesterin - Reduktase erhielten die Tiere täglich eine i.v.- Injektion von 1 mg / kg Körpergewicht AY 9944. Die dabei erhaltenen Werte von 7 - Dehydrocholesterin betrugen etwa ein Drittel der Gesamtsterolfraction im Plasma (etwa 20 mg / 100 ml).

III. Ergebnisse und Diskussion

1. Untersuchungsmodell

Für diese Untersuchungen wurde von der Arbeitsgruppe eigens ein elektronischer "Stromteiler" hergestellt. Der extrakorporale biliäre Kreislauf und der elektronische "Stromteiler" sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die aus dem im Ductus choledochus liegenden Katheter frei fließende Galle wurde aus einem U - Rohr, das an der tiefsten Stelle des Abdomens befestigt war, und dessen einer Schenkel als Luftreservoir diente, kontinuierlich mit einer Rollpumpe abgesaugt. Ein Sog konnte durch den Luftschlauch am U - Rohr vermieden werden; durch Befestigung des U - Rohrs an einer tieferen Stelle konnte die aus der Leberpforte austretende Galle frei abfließen, sodaß es zu keiner Stauung kam. Die über das extrakorporale Schlauchsystem kontinuierlich weiter bewegte Galle leiteten wir zum Entschäumen über Glaswolle. In dem danach angeschlossenen elektronischen "Stromteiler" wurden die aus dieser Gallefistel ankommenden Tropfen so weitergeleitet, daß sie durch einen mit einer photoelektrischen Zelle gekoppelten Infrarotlichtstrahl fielen. Jeder Tropfen löste einen Impuls aus und konnte somit gezählt werden.

Durch entsprechende Einstellung des Geräts war es möglich, daß wahlweise jeder zweite, dritte, vierte usw. bis zu jedem hundertsten Tropfen einen besonderen Impuls auslöste und dadurch mittels einer geeigneten Vorrichtung in ein Sammelssystem geleitet wurde.

Dieses Sammelssystem bestand in einem Fraktionssammler, der wahlweise auf verschiedene Zeitabstände geschaltet werden konnte.

In den meisten Untersuchungen war der elektronische "Stromteiler" so eingestellt, daß jeder zwanzigste Tropfen Galle in den Fraktionssammler fiel, der stündlich fraktionierte (also genau 5 % der Galle kontinuierlich abgeleitet und gesammelt). Der Rest der Galleflüssigkeit (also z.B. alle anderen 19 Tropfen) wurde in ein Reservoir weitergeleitet, von dem aus er wiederum über eine Rollpumpe in das Duodenum zurückgepumpt wurde. Um zu vermeiden, daß die Pumpe Luft in das Duodenum trieb, mußte das Gallevolumen im Reservoir konstant gehalten werden (5 - 8 ml), d.h., die Rollpumpe wurde jeweils eingeschaltet, wenn die Galle einen bestimmten Spiegel im Sammelgefäß erreichte und damit über eine Elektrode einen Kontakt auslöste.

Mit Hilfe des Gallengangskatheters leiteten wir also den Gesamt - Output der Galle nach extrakorporal und reinfundierten nach Wegnahme einer repräsentativen Probe

von einem bestimmten Prozentsatz (meist 5 %), was mittels elektronischem "Stromteiler" und Fraktionierung erfolgte, den Großteil der Galle (meist 95 %) in das obere Duodenum.

Diese Gerätekombination wurde von uns entwickelt in Anlehnung an eine ähnliche Konstruktion von DOWLING et al. (3), der die enterohepatische Zirkulation der Galle bei Rhesusaffen untersuchte; allerdings wurden die Tiere dort im Zwangskäfig gehalten und konnten sich nicht ungehindert bewegen.

Mit dieser Gerätekombination ist es also möglich, eine exakt kontrollierbare repräsentative Menge des enterohepatischen Kreislaufs über Wochen bis Monate am sich frei bewegenden Tier zur Analyse zu erhalten. Aus der so gesammelten Fraktion läßt sich Aufschluß über Menge und Zusammensetzung der Galle während jeder gewünschten (oder vorgewählten) Zeitperiode gewinnen.

Untersuchungen zur Änderung des Galleflusses bzw. der Zusammensetzung der Galle unter pharmakologischen Einflüssen, z.B. unter CPIB - Verabreichung wurden erst dann vorgenommen, wenn der Einfluß der Operation sicher ausgeschlossen war und steady - state Bedingungen erreicht waren. Durch die kontinuierliche Diversion von 5 % Galle war dieses steady - state (Plateau) 8 - 10 Tage nach der Operation erreicht, will sagen,

da immer 95 % der Galle in den Dünndarm zurückgepumpt wurden, nehmen wir für dieses experimentelle Modell an, daß die steady - state Bedingungen bei Dauersammlung von 5 % der Galle als Normalbedingungen gelten, da der konstante Verlust von 5 % der Galle mit ihren Bestandteilen zu einer ebenso konstanten Re - Synthese und Re - Exkretion führt.

2. Ergebnisse aus der Anwendung des Tiermodells

2.1. Totale Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs durch Diversion der Galle

Der Verlauf der Exkretion der Galle und ihrer Bestandteile Gesamtgallensäuren und Gesamtsterole während totaler Diversion der Galle nach außen ist über 48 Stunden in Abbildung 2 dargestellt.

Nach Beginn der Diversion ist die Exkretion von Gallensäuren und Cholesterin noch über einige Stunden (bis zu 4 - 6 Stunden) auf einem relativ hohen Niveau, da die in der enterohepatischen Zirkulation (z.B. im Intestinum) befindlichen Gallensäuren zur Leber zurückkehren und von dort erst dann wieder ausgeschieden werden. Nach 5 - 6 Stunden fällt die Ausscheidung der Gallensäuren stark ab und erreicht die niedrigsten Spiegel zwischen 24 und 48 Stunden, da zu dieser Zeit der rezirkulierende Gallensäurepool entleert ist.

Dieser niedrige Spiegel entspricht der basalen hepatischen Syntheserate der Gallensäuren vor Gallengangsdiversion und beträgt etwa 10 % des Ausgangswertes vor Gallengangsdiversion (d.h. 10 mg / Std. gegenüber ursprünglich 100 mg / Std.).

Die Gesamtsterolexkretion in der Galle ist der Gallensäureexkretion etwa parallel, zwischen 12 - 48 Stunden

nach Beginn der Diversion beträgt sie etwa 25 - 30 % des Ausgangswertes.

Das Volumen der Galle, das in der ersten Stunde nach Diversion noch etwa 45 ml / Std. beträgt, fällt um die zwölfte Stunde auf etwa 40 % des Ausgangswertes ab.

Berechnet man die Korrelation zwischen Gallefluß und Gallensäureexkretion, ergibt sich die in Abbildung 3 dargestellte Regressionsgerade. Durch Extrapolation der Regressionsgeraden auf die Vertikalachse oder direkt durch Berechnung ergibt sich aus den Werten für die komplette Gallengangsdiversion eine Zahl in Bezug auf das Minimum an täglich produziertem Gallenvolumen und zwar bei kompletter Abwesenheit von Gallensäuren. Dieser berechnete Wert beträgt 472 ml / 24 Stunden. Dieses lineare Verhältnis zwischen Gallensalzsekretion und Volumen der Gallenflüssigkeit in unseren Untersuchungen am Miniaturschwein stimmt mit früheren Untersuchungen beim Rhesusaffen (3), dem Hund (4), der Ratte (6), dem Kaninchen (7), dem Pferd (8) und dem Menschen (9) überein; weiter bestätigt es die Beobachtung, daß der Gallefluß größtenteils durch die Gallensäuresekretion reguliert wird (5), ein kleiner Teil des Galleflusses jedoch unabhängig von der Gallensäuresekretion ausgeschieden wird.

Berechnet man in ähnlicher Weise wie für die Gallensäuren die Regressionsgerade für das Cholesterin der Galle in Abhängigkeit vom Volumen der Gallenflüssigkeit bei kompletter Gallendiversion, so erhält man einen Wert für das Minimalvolumen an Galle, das bei vollständiger Abwesenheit von Cholesterin in 24 Stunden produziert wurde; dieser Wert liegt mit 331 ml / 24 Stunden nicht weit von dem der Gallensäuren (472 ml / 24 Std.) entfernt (Abb. 4).

Auch der Wert für das nach AY - Verabreichung in der Galle erscheinende 7 - Dehydrocholesterin befindet sich, auf gleiche Weise berechnet, mit 205 ml / 24 Stunden im selben Bereich (Abb. 5).

2.2. Sterolausscheidung unter steady - state Bedingungen

Totale Diversion der Galle führt in unseren Untersuchungen beim Miniaturschwein zu einer schnell auftretenden, starken Verminderung des Galleflusses, der Gallensäuren- und der Sterolexkretion (Abb. 2).

Mit unserer Methode ist es jedoch möglich, das Verhältnis von Gallenvolumen und Bestandteilen der Galle (z.B. Gallensäuren, Cholesterin, 7 - Dehydrocholesterin bei AY - Verabreichung, auch Elektrolyte) im enterohepatischen Kreislauf in Langzeituntersuchungen und unter steady - state Bedingungen (5 % Diversion von Galle über Wochen) zu bestimmen.

Um ein Beispiel anzuführen ist in Abbildung 6 die Regressionsgerade zwischen Gallenvolumen und dem 7 - Dehydrocholesteringehalt der Galle, nach inkompletter Blockierung der 7 - Dehydrocholesterin - Reduktase dargestellt. Der unter diesen steady - state Bedingungen für $x = 0$ berechnete Wert von 297 ml / 24 Stunden stimmt gut mit dem bei der totalen Gallendiversion errechneten Wert für das 7 - Dehydrocholesterin von 205 ml / 24 Stunden überein.

2.3. Poolgröße und hepatische Syntheserate der Gesamtgallensäuren

2.3.1. Gesamtgallensäuren - Pool

Trägt man die Änderungen der Gallensäuresekretion, die man durch Ausschluß einer "normalen" enterohepatischen Zirkulation (bei 5 % Gallendiversion) durch eine komplette Gallendiversion (zu 100 %) über z.B. 48 Stunden erhält, in einem Koordinatensystem auf, so ergibt sich eine "washout"- Kurve (Abb. 2) (10, 11). Mit Hilfe der so erhaltenen Werte kann man verschiedene Größen berechnen.

1 - 2 Stunden nach akuter Änderung der Gallendiversion von 5 % auf 100 % kommt es zu einer starken Reduktion des Galleflusses und der Sekretion von Gallensäuren, bis ein Punkt - etwa 6 - 8 Stunden nach Beginn der kompletten Gallengangsdiversion - erreicht ist, von dem ab die Sekretion gleich bleibt.

Die Menge der sezernierten Gallensäuren vom Beginn der 100 % - Diversion bis zum Zeitpunkt des Erreichens dieses niedrigen Wertes ergibt den effektiven Gallensäure - Pool, der während einer Zirkulation "ausgewaschen" wird. Diesen Gesamtgallensäuren - Pool berechneten wir für das Miniaturschwein auf Grund von drei Untersuchungen an drei verschiedenen Tieren

auf 3 - 5,8 Gramm (7 - 14,3 mMol).

2.3.2. Galle volumen und hepatische Gallensäuresekretion bei 5 % - Gallendiversion

Unter steady - state Bedingungen betrug in unseren Untersuchungen das Galle volumen in 24 Stunden (bei einem Körpergewicht der Miniaturschweine von 40 - 60 kg) etwa 1100 - 1600 ml.

In dieser Zeit bemaß sich die biliäre, enterohepatische Sekretion der Gallensäuren zu 36 - 60 g, bzw. zu etwa 100 - 150 mMol / 24 Std..

2.3.3. Berechnung der Zirkulationen des Gesamtgallensäuren - Pools in 24 Stunden

Die Poolgröße der Gesamtgallensäuren konnte von uns aus "washout"- Kurven auf 7 - 14 mMol berechnet werden. Die entsprechenden Werte für die biliäre, enterohepatische Sekretion von Gallensäuren bei 5 % - Diversion betragen 100 - 150 mMol in 24 Stunden.

Die Division der enterohepatischen Sekretion / 24 Std. mit der Poolgröße ergibt die Anzahl der Zirkulationen des Pools in 24 Stunden.

Diese Berechnungen führen zu dem Schluß, daß der

Gesamtgallensäuren - Pool pro 24 Stunden etwa zwischen 10 - 15 mal im enterohepatischen Kreislauf zirkulieren muß.

2.3.4. Hepatische Syntheserate der Gallensäuren

Ab etwa 6 - 8 Stunden nach Beginn der kompletten Gallendiversion zeigt sich bei der "washout"- Kurve eine Gerade. Dieser niedrige Wert spiegelt (nach Ausschwemmung des Gesamtgallensäuren - Pools) die hepatische Syntheserate für die Gallensäuren wieder. Für unsere Untersuchungen (drei Untersuchungen an drei verschiedenen Tieren) berechnet sich dieser Wert auf 100 - 250 mg / Stunde (0,25 - 0,6 mMol / Stunde), oder auf 6 - 14,4 mMol / 24 Stunden.

2.4. In vivo - Cholesterinsynthese bei totaler Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

Durch eine komplette Gallengangsdiversion mittels einer Gallenfistel kann bei der Ratte die tägliche Gallensäureproduktion auf das 10 - 15 fache gesteigert werden (12). Parallel zu diesem Anstieg in der Gallensäuresynthese wurde in in vitro - Untersuchungen eine gleichsinnig verlaufende Erhöhung der Cholesterinsynthese bei Ratten mit Gallefisteln nachgewiesen (11, 12), indem nämlich der Einbau von ^{14}C - Acetat in das Cholesterol von Rattenleberschnitten bei Ratten mit Gallengangsfisteln wesentlich höher war als von jenen bei Tieren der Kontrollgruppe.

In unseren Untersuchungen steigt die 7 - Dehydrocholesterinkonzentration im Plasma bei 48 - stündiger kompletter Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation durch 100 % - Diversion an (Abb. 7).

Bei inkompletter Blockierung der 7 - Dehydrocholesterin - Reduktase mit AY 9944 ist dies ein indirektes Maß für die Gesamtsterolsynthese unter der Voraussetzung, daß sich im biliären Sterol - Output nichts ändert. Wie die Ergebnisse zeigen, fällt bei der Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation sowohl die biliäre Sterolexkretion als auch die Gallensäure-

exkretion ab, es geht jedoch im Gegensatz zu der Vorversuchsperiode Sterol dem Körper unwiederbringlich verloren, da dieses nicht reabsorbiert werden kann. Eine genaue Bilanzierung läßt sich aber auch mit diesen Ergebnissen nicht berechnen, da nicht bekannt ist, ob es während der Versuchszeit nicht zu Veränderungen durch einen 7 - Dehydrocholesterinaustausch in die anderen extrahepatischen Sterol - Pools kommt. Trotzdem ersieht man in einer Näherung, daß während der Diversion über 48 Stunden etwa 500 mg 7 - Dehydrocholesterol dem Körper verlorengehen, zur selben Zeit aber der Plasma - 7 - Dehydrocholesterol - Pool sich auf das Doppelte erhöht.

Die 7 - Dehydrocholesterinsynthese (als indirektes Maß für die gesamte Sterolsynthese) muß also auch in vivo um mindestens das Doppelte gesteigert worden sein.

IV. Zusammenfassung

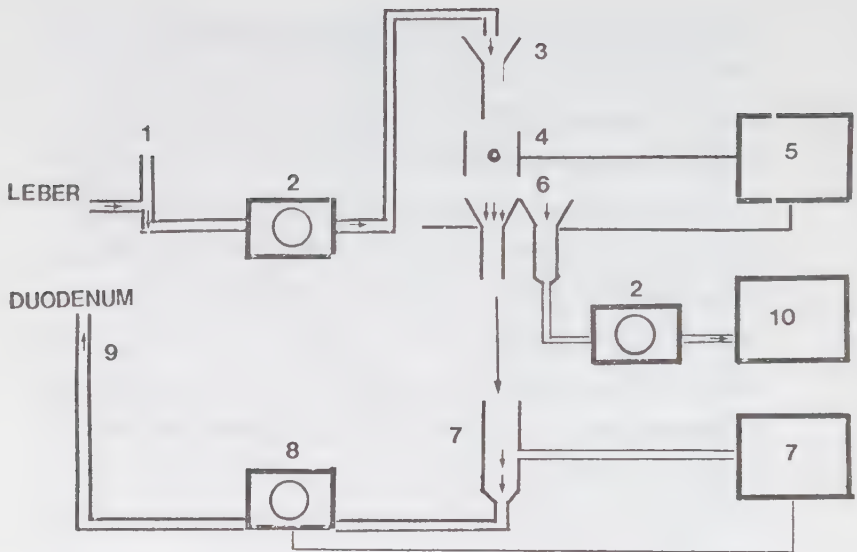
Durch Zwischenschaltung eines elektronischen Gerätes in die enterohepatische Zirkulation beim Miniaturschwein konnte die normale hepatische Ausscheidung der Galle über die Gallenwege und ihre jeweilige Zusammensetzung genau beobachtet werden. Mit diesem Untersuchungsmodell konnten wir die beschriebenen Messungen am wachen, ungehindert sich bewegenden Tier durchführen. Das Untersuchungsmodell erlaubt eine variable, kontrollierte Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, man erhält eine repräsentative Galleprobe zur weiteren Analyse ihrer Zusammensetzung und ein Maß für das Gallevolumen während jeder gewählten Zeitperiode.

Ständige Entnahme von 5 % der Galle aus dem enterohepatischen Kreislauf entspricht einer kontrollierten Unterbrechung, bei der die Entnahme und Wiederaufzufuhr in die hepatische Exkretion sich über Tage und Wochen in einem steady - state Gleichgewicht befinden.

Die Höhe des Gallevolumens, der Gesamtgallensäurenexkretion, der Gallensäurensyntheserate, die Größe des Gesamtgallensäuren - Pools und die Sterolexkretion wurden für das Miniaturschwein unter weitge-

hend physiologischen Bedingungen bestimmt. Wir konnten demonstrieren, daß die Sterolsynthese während einer kompletten Gallendiversion stark ansteigt. Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß mit dem hier verwendeten und oben dargelegten Untersuchungsmodell die enterohepatische Zirkulation beim Miniaturschwein in einer Langzeituntersuchung exakt bestimmt werden kann.

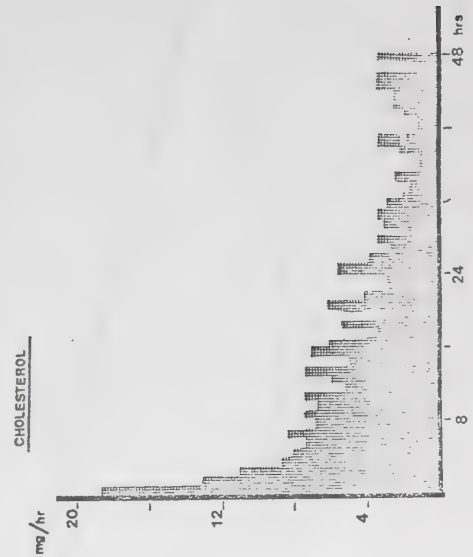
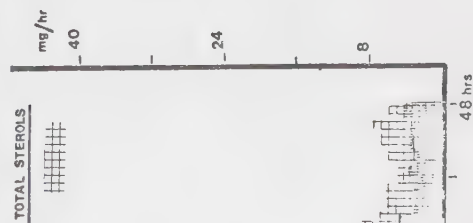
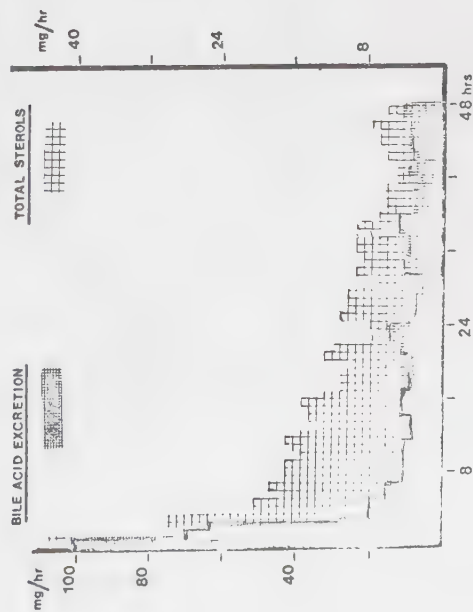
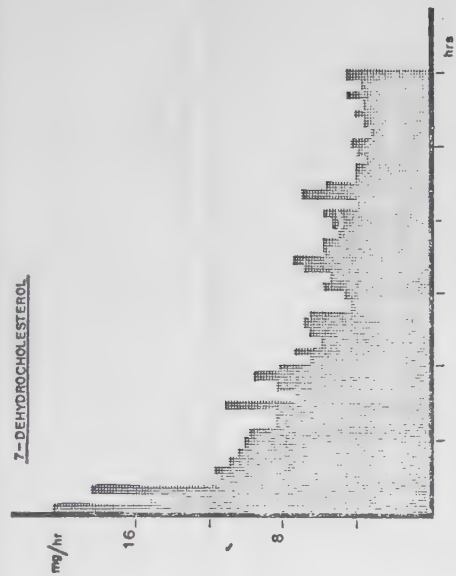
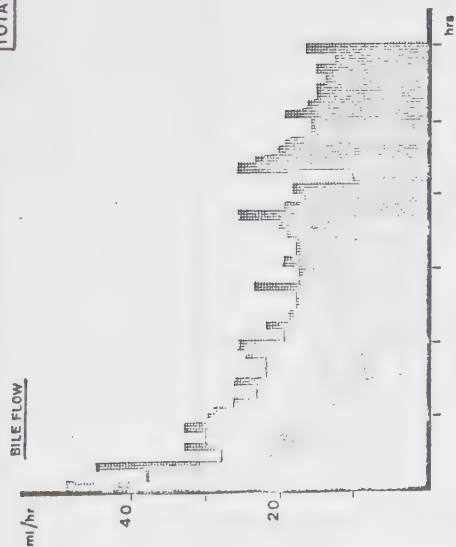
Die aus der Literatur bekannten Einflüsse der Anästhesie und der Operation auf Gallefluß und deren Zusammensetzung werden vermieden, da die Untersuchungen erst 8 - 12 Tage nach der Operation beginnen. Dieses Untersuchungsmodell erlaubt somit, verschiedene physiologische oder pharmakologische Einflüsse auf den enterohepatischen Kreislauf, bzw. auf die Lipidzusammensetzung der Galle zu untersuchen.



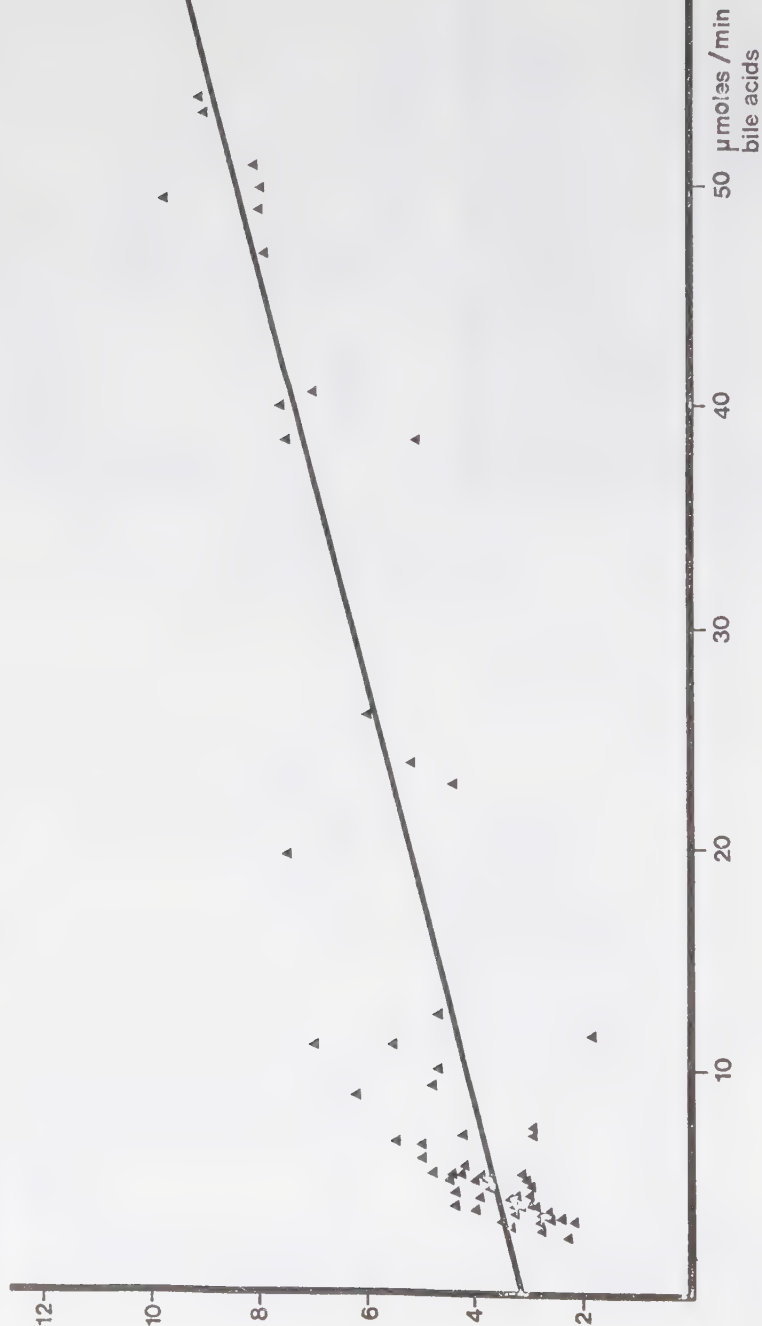
1. "T"-STÜCK
2. ROLLERPUMPE DAUERBETRIEB
3. VORRICHTUNG ZUM ENTSCÄUMEN
4. INFRAROTLICHTSCHRANKE
5. ELEKTRONISCHES ZÄHLGERÄT (1-99 TROPFEN)
6. SPLITTER
7. NIVEAUMESSVORRICHTUNG ZUM EIN-UND AUSSCHALTEN VON 8
8. ROLLERPUMPE INTERMITTIERENDER BETRIEB
9. GALLERÜCKFLUSS IN DÜNNDAARM
10. FRAKTIONSSAMMLER

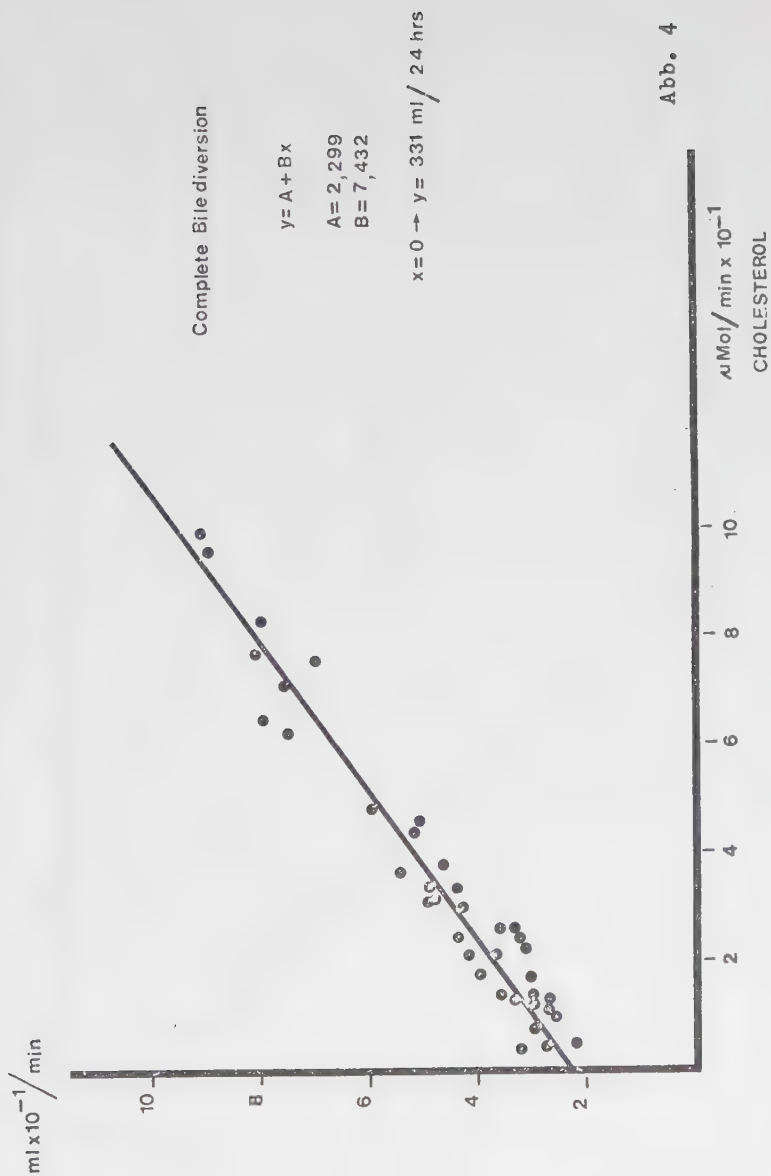
Abb. 1 : Schematische Darstellung des Modells

TOTAL BILE DIVERSION



bile flow
ml/min $\times 10^{-1}$





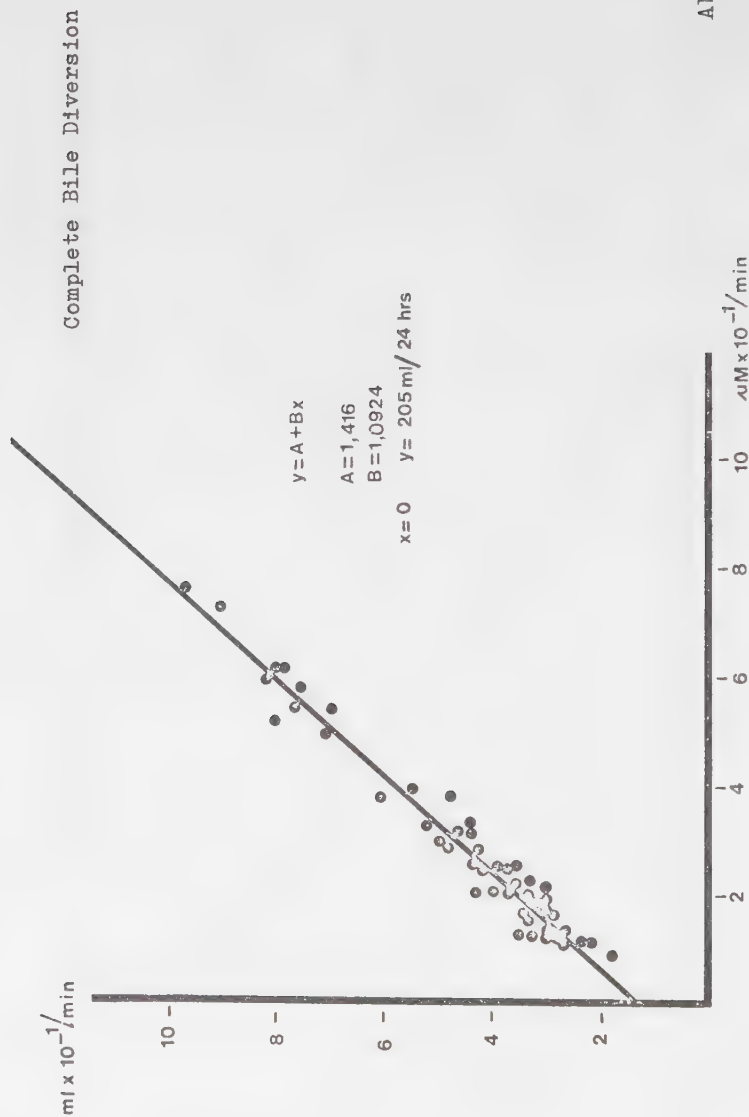


Abb. 5

7 - Dehydrocholesterol

ml bile/24 hr

2 000

1500

1000

500

Steady state conditions

$$y = A + Bx$$

$$A = 297$$

$$B = 2,5767$$

$$x=0 \rightarrow y=297 \text{ ml/24 hrs}$$

200

400

600

mg/24 hr

7-Dehydrocholesterol

Abb. 6



Abb. 7

Plasmaspiegel und biliäre Ausscheidung von 7 - Dehydro-
cholesterol bei 100 % - Gallendiversion und Verabrei-
chung von AY 9944 zur Blockierung der 7 - Dehydro-
cholesterin - Reduktase

VI. Literatur

1. BRECHENMACHER, D.
Inaugural - Dissertation, LMU München (1975):
Untersuchungen zur in vivo - Cholesterin-
synthese beim Miniaturschwein
2. FRÖSCHLAU, P., BERNT, E. und GRUBER, W.:
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 403 - 407
(1974)
3. DOWLING, R.H., MARK, E., PICOTT, J., BERGER, J.
and SMALL, D.M.:
J. Lab. Clin. Med. 72, 169 - 176 (1968)
4. PREISIG, R., COOPER, H.L. and WHEELER, H.O.:
J. Clin. Invest. 42, 1152 (1962)
5. WHEELER, H.O. and RAMOS, O.L.:
J. Clin. Invest. 39, 161 (1960)
6. KLAASSEN, C.D.:
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 176, 743 - 751
(1970)

7. ERLINGER, S., DHUMEUX, D. and BERTHELOT, P.:
Am. J. Physiol. 219, 416 - 422 (1970)
8. ANWER, M.S., GRONWALL, R.R., ENGELKING, L.R. and
KLENTZ, R.D.:
Am. J. Physiol. 229, 592 - 597 (1975)
9. SCHERSTEN, T., NILSSON, S. and CAHLIN, E.:
European J. Clin. Invest. 1, 242 - 247 (1971)
10. ERIKSSON, S.:
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94, 578 (1957)
11. MYANT, N.B. and EDER, H.A.:
J. Lipid Res. 2, 363 (1961)
12. DANIELSSON, H., EINARSSON, K. und JOHANSSON, G.:
European J. Biochem. 2, 44 - 49 (1967)
13. IWATA, I. and YAMASAKI, K.:
J. Biochemistry, Tokyo, 56, 424 (1964)
14. KIM, E. and GOLDBERG, M.:
Clin. Chem. 15, 1171 (1969)

15. KAISER, W., BRECHENMACHER, D., STOCKER, K.,
MARSHALL, M. und ZÖLLNER, N.:

Verh. Dtsch. Ges. f. innere Med. 80, 1247 -
1250 (1974)

VII. Lebenslauf

Am 16. September 1950 wurde ich, Ernst Franz Arthur Schmidt als Sohn des Künstlerehepaars Franz R. Schmidt und Marietta Schmidt - Feuerheerd in Altenstadt / Jller geboren.

Nach kränklicher Kindheit Besuch der Volksschule an unserem Heimatort Jllereichen - Altenstadt (1956 - 1961); anschließend Eintritt in das math.- naturwissenschaftliche Gymnasium des Kollegs der Schulbrüder in Jllertissen (Bayern) (1961 - 1970).

Nach Absolvierung des Abiturs im Juni 1970 Immatrikulation zum Studium der Humanmedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität München zum Wintersemester 1970 / 71.

Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Herbst 1971 und der ärztlichen Vorprüfung im Frühjahr 1973; die Prüfung zum medizinischen Staatsexamen schloß ich zum 20. Februar 1977 an der Universität München ab.

Derzeit bin ich als Medizinal - Assistent am Universitätsklinikum Berlin - Charlottenburg (Westend) tätig.



